

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者 見口（青木）千恵

横浜市立大学運動器病態学専攻

審 査 員

主査	横浜市立大学医学部医学研究科	石ヶ坪良明	教授
副査	横浜市立大学医学部医学研究科	青木 一郎	教授
副査	横浜市立大学医学部医学研究科	井上登美夫	教授

博士の学位論文審査結果の要旨

Discrepancy between Clinical and Radiologic Responses to Tocilizumab Treatment in Patients with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis

(トシリズマブで治療された全身型若年性特発性関節炎患者における臨床成績と画像成績の評価)

平均 4.5 年のトシリズマブ投与にて治療された全身型若年性特発性関節炎患者 40 例を対象とし、患者背景と治療前後の臨床的・放射線学的検査データを後方視的に調査した。全例で臨床所見が改善する一方、放射線学的評価では、大関節の Larsen スコアが半数で増悪し、とくに股関節で顕著な増悪が認められた。大関節の放射線学的増悪群を分析すると、高齢発症、罹病期間が短い、治療後の MMP-3 値が高値である、投与前後のステロイド使用量が多い特徴があった。トシリズマブ治療に際し、単純 X 線像を用いた定期的な大関節の画像評価が推奨される。

審査にあたり以上のような論文内容の説明が行われた後、以下のような質疑応答が行われた。

まず青木一郎副査より以下の質問がなされた。

1. 臨床では改善する一方、レントゲン写真では半数で増悪するということは、そのような症例は、今後どうなるのか？
2. IL-6 が関節に中心的な役割を果たしていないということなのか？ JIA の関節炎に対する、従来とは違う考え方になるのか？ 2 群にわかれるのか？
3. 関節リウマチでは TNF 阻害薬が有効だが、JIA で併用は検討されないのか？
4. トシリズマブ使用後の関節滑膜の病理学的変化についての報告はあるか？ 他の疾患ではどうなのか？

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

1. 治療が不十分と考え、ステロイドや MTX などの他の薬剤を併用する、あるいは他の生物学的製剤のスイッチの検討が必要となる。
2. IL-6 が関節炎に関与していると考えられるが、そのみをブロックしても関節炎を抑制できていない症例があり、sJIA の中でもトシリズマブが有効であるタイプとそうでないタイプの 2 つに分かれる。

3. TNF阻害薬は多関節型 JIA で有効とされているが、全身型では効果は限定的である。

4. JIA 患者は手術されることが稀であり、トシリズマブ使用後の病理学的所見の報告はない。

次に、井上登美夫副査より以下の質問がなされた。

1. 放射線学的評価で3つの理論が使われたが、最も再現性の高いスコアはどれか？

2. 個々の症例のスコアは複数の検者によって出されたものか？スコアが大きく解離した場合はどうしたのか？

3. CARSH が治療前後で有意差が出ていたが、関節特異性によるものか？

4. 形態学的改善は、IL-6 の作用機序との関連からどう考えるのか？

5. 臨床症状が改善するが、放射線学的改善は半数でしか見られないことは、どう考えるのか？

6. 治療の End Point は、臨床所見だけでは不十分ということか？

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

1. Poznanski スコアは、長さを計測しており、 κ 指数が 0.9 以上の高い信頼性が示されています。Larsen スコアでは、小児の関節裂隙狭小化や骨びらんなどの判定が困難な場合があったが、それでも信頼性は κ 指数 0.7 以上であり、ある程度の有効性があるといえる。

2. 整形外科医二人が検者となり、平均値をスコアとして使用した。

3. 股関節は荷重関節であり、関節裂隙狭小化や骨嚢胞などの変化がより顕著にみられた。

4. IL-6 の作用機序との関連は不明だが、リモデリングは骨成長期にある小児特有の現象といえる。

5. IL-6 を抑制することで、発熱や痛みなどの炎症に伴う臨床所見は改善されるが、関節炎は持続している場合がある結果と考える。

6. 臨床的寛解には達しているが、構造的寛解には至らないということになる。

最後に、石ヶ坪良明主査より以下の質問がなされた

1. 関節リウマチでも臨床的、画像的、機能的寛解の段階がある。画像的寛解が得られなければ、機能的寛解には至らないといえる。小関節よりも大関節で増悪があるとすれば、機能的な面で日常生活に影響を及ぼすのではないか？

この治療をした場合としない場合で10年後の機能的予後が変わらないとすると、治療は有効でないということにならないか？

2. 急速に増悪する群とそれ以外など、タイプによって細かく分類し、トシリズマブとアナキンラなど IL-1 阻害薬のどちらを使用するかの検討はできないか？

3. 画像評価は専門医による評価か？小児の場合、骨成長と破壊が同時にあるため、評価は難しいのではないか？

4. MRI で骨髄浮腫像は小児でも見られますか？

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

1. 現段階では、機能的予後が大きく改善したとまではいえない。治療により、炎症所見や痛みなどの症状が消失し、股関節などでは関節炎の持続がかえって感知されにくいことも考えられる。治療には、臨床所見だけでなく、単純 X 線像での定期的な画像評価が必要である。

2. 症例数が少なく、検討できていない。

3. 検者は整形外科医二人であり、小児の画像に習熟している場合でも、関節の評価は難しい。

4. 骨髄浮腫は股関節などで確認している。大腿骨頭壊死との関連性に注目しているが、本研究では、壊死の頻度はこれまでの報告の上限と同等でした。

その他幾つかの本研究に関する質問がなされたが、いずれにおいても適切な回答がなされた。

以上の審査の結果、本研究はトシリズマブで治療された全身型若年性特発性関節炎患者における放射線学的効果を示したものであり、臨床的に改善した場合にも、大関節の放射線学的増悪が半数でみられた結果と、増悪群の危険因子を提示し、今後の若年性特発性関節炎の研究に役立つものである。したがって、博士（医学）の学位に値するものと判定された。